

RISQUE ASSOCIE AUX BENZODIAZÉPINES

Le risque de démence associé à la prise de benzodiazépines retrouvé uniquement avec celles à longue durée d'action

Par Jean-Philippe RIVIERE - Date de publication : 08 Décembre 2015

En 2014, une étude française, réalisée par une équipe de l'Inserm de Bordeaux et publiée dans le BMJ, montrait une association statistique entre la prise de benzodiazépines et la survenue d'une démence. Cette association, malgré l'absence de lien de causalité démontré, avait fait grand bruit dans les médias nationaux (voir notre article sur cette première étude).

Une nouvelle étude française, plus vaste et publiée dans la revue Alzheimer's & Dementia en novembre 2015, revient sur cette possible association entre la prise au long cours de benzodiazépines et la survenue éventuelle d'une démence, en particulier d'Alzheimer.

Pour éviter les reproches formulés à l'encontre de la première étude, cette nouvelle étude observationnelle a pris en compte de multiples facteurs de confusion. Elle confirme un surrisque associé à la prise de benzodiazépines, mais uniquement avec celles à longue durée d'action (demi-vie longue), sans causalité démontrée.

A l'inverse, dans cette étude, l'utilisation de benzodiazépines à demi-vie courte n'est pas associée à une augmentation du risque de démence.

Méthodologie : plus de 8 000 personnes âgées suivies pendant plus de 8 ans

Le Dr Christophe Tzourio (neurologue, directeur du centre de recherche Inserm U897 et professeur d'épidémiologie à l'université de Bordeaux) et son équipe ont utilisé les **données issues de l'étude longitudinale dite des 3 Cités** (Bordeaux, Dijon et Montpellier), débutée en 1999 auprès **9 294 personnes de plus de 65 ans**.

Les auteurs ont retenu, pour leur analyse, les données de 8 240 personnes âgées de plus de 65 ans et suivies en moyenne pendant 8 ans, jusqu'à 11 ans (les personnes présentant déjà une démence ou mal suivies ont été exclues).

Leur **consommation de benzodiazépines** a été évaluée (les 5 800 personnes n'en prenant pas ont servi de groupe de comparaison). **L'éventuelle apparition d'une démence** (diagnostiquée par l'utilisation d'un mini-mental status, du set test d'Isaacs, des données d'activité et l'avis des neurologues et gériatres) a également été surveillée, et **sa fréquence a été comparée** entre les deux groupes (avec ou sans benzodiazépines)

Plusieurs critères de confusion possible ont également été pris en compte : l'âge, le poids, le niveau d'éducation, le mode de vie (solitude ou non), la consommation d'alcool, de tabac, le niveau de tension artérielle, la présence d'un diabète ou d'une

©https://www.vidal.fr/actualites/18738/le_risque_de_demence_associe_a_la_prise_de_benzodiazepines_retrouve_uniquement_avec_celles_a_longue_duree_d_action

hypercholestérolémie (traitée ou non), **mais aussi l'éventuelle existence de symptômes dépressifs, anxieux et/ou d'une insomnie**, facteurs de confusion non pris en compte lors de la première étude.

Résultats de l'analyse ajustée : pas de surrisque significatif de démence associé à la prise de benzodiazépines toutes durées d'action confondues

Pendant le suivi, **830 cas de démence confirmée sont survenus**. Les auteurs ont analysé l'éventuel surrisque associé à la prise de médicaments psychoactifs.

En utilisant un modèle d'analyse tenant compte de plusieurs facteurs de confusion (âge, sexe, etc.), mais ne tenant pas compte des notions d'anxiété, dépression ou insomnies, les résultats montrent un **surrisque de démence de 23 %** associé à l'utilisation de benzodiazépines (HR = 1,23 ; IC95 1,02 – 1,48), d.

Mais en ajustant les résultats en fonction de l'anxiété, la dépression et l'insomnie notés en amont du suivi, les auteurs constatent que **le surrisque associé à la prise de benzodiazépines** (toutes confondues) **n'est plus significatif** (HR = 1,1 ; IC95 0,9 – 1,34).

Par contre, un surrisque de démence significatif, de 62 %, associé à la prise de benzodiazépines à longue durée d'action

Les auteurs se sont ensuite intéressés à **2 sous-groupes de patients** : en faisant une **distinction entre les benzodiazépines à courte demi-vie** (moins de 20 heures sont nécessaires pour éliminer la moitié du médicament, cf. liste en fin d'article) **et celles à longue demi-vie** (> 20 heures, cf. liste en fin d'article), ils ont constaté :

- **l'absence d'association significative entre utilisation de benzodiazépines à demi-vie courte** (987 utilisateurs sur 8 240) et risque de survenue d'une démence (HR = 1,05) ;
- **une association significative avec des benzodiazépines à demi-vie longue** (209 utilisateurs) : **risque augmenté de 62 %** (HR = 1,62 ; IC95 1,11 – 2,37) par rapport aux participants ne prenant pas de benzodiazépines.

Les auteurs ont ensuite analysé ces risques en fonction de la **présence, ou non, d'une anxiété, de symptômes dépressifs ou d'une insomnie**. Ils n'ont **pas trouvé de différence significative** (surrisques comparables avec les benzodiazépines à demi-vie longue, que la personne ait présenté, ou non, une insomnie, des symptômes dépressifs ou anxieux).

Attention ! Cela ne signifie pas forcément que les benzodiazépines à demi-vie longue augmentent le risque de démence

Comme nous l'avons rappelé lors de la publication de la première étude (marquée par de nombreux titres dans les médias du type "*les benzodiazépines provoquent Alzheimer*"), **il est possible que la prise de benzodiazépines soit liée à la prise en charge des premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer**.

En effet, plusieurs études ont montré que ces lésions précoces de la maladie d'Alzheimer peuvent entraîner de **l'anxiété et des troubles du sommeil** (Science 2009, Biol

Psychiatrie 2010), pour lesquels des benzodiazépines sont souvent prescrites. De plus, **l'anxiété chronique** pourrait augmenter, en elle-même, le risque de démence (Brain 2010).

Une association statistique entre la prise de benzodiazépines et une démence ne signifie donc pas forcément que ces médicaments causent la démence, mais peut-être qu'ils en tempèrent les premiers symptômes...

Pour démontrer une éventuelle causalité, **il faudrait donc des études spécifiques, physiopathologiques**, pour identifier un éventuel mécanisme liant la prise de benzodiazépines et la survenue d'une démence.

Malgré l'absence de causalité démontrée, une nécessaire "vigilance renforcée" sur la prescription de benzodiazépines à demi-vie longue chez les personnes âgées
Ces résultats sont donc **rassurants pour les prescripteurs et utilisateurs** de benzodiazépines à demi-vie courte.

En ce qui concerne les benzodiazépines à demi-vie longue, malgré l'absence de certitude sur le mécanisme liant, ou non, la prise de ces médicaments à la dégradation démentielle, **il est nécessaire de moins en prescrire chez les seniors**, souligne le Dr Christophe Tzourio : *"le doute est suffisant pour encourager médecins et patients à trouver des formes alternatives pour les troubles du sommeil des personnes âgées qui sont le motif principal de prescription de ces médicaments : conseils hygiéno-diététiques, produits non médicamenteux, et au maximum les médicaments les moins dangereux comme les benzodiazépines à demi-vie courte"*.

*"Nos résultats suggèrent au minimum une **vigilance renforcée de tous**, en particulier des médecins et des autorités de santé, pour éviter cette consommation de benzodiazépines à demi-vie longue chez les personnes âgées"* précise le Dr Tzourio.

Pour mémoire : les différentes benzodiazépines, à longue et courte durée d'action, disponibles en France

Voici les différentes benzodiazépines, classées par l'Assurance Maladie en octobre 2014 en fonction de leur demi-vie :

Demi-vie courte (< 20 heures)

Hypnotiques (durée de prescription maximale : 4 semaines)

- Zolpidem (STILNOX et génériques) : demi-vie de 2 heures 30
- Zopiclone (IMOVANE et génériques) : 5 heures
- Témazépam (NORMISON) : 5 à 8 heures
- Loprazolam (HAVLANE) : 8 heures
- Lormétazépam (NOCTAMIDE et génériques) : 10 heures
- Estazolam (NUCTALON) : 17 heures

Anxiolytiques (durée de prescription maximale : 12 semaines)

- Clotiazépam (VERATRAN) : 4 heures
- Oxazépam (SERESTA) : 8 heures

- Lorazépam (TEMESTA et génériques) : 10 à 20 heures
- Alprazolam (XANAX et génériques) : 10 à 20 heures

Demi-vie longue (> 20 heures)

Hypnotique (durée de prescription maximale : 4 semaines)

- Nitrazépam (MOGADON) : demi-vie de 16 à 48 heures

Anxiolytiques (durée de prescription maximale : 12 semaines)

- Bromazépam (LEXOMIL et génériques) : 20 heures
- Clobazam (URBANYL) : 20 heures
- Diazépam (VALIUM et génériques) : 32 à 47 heures
- Ethyle loflazépate (VICTAN) : 77 heures
- Prazépam (LYSANXIA et génériques) : 30 à 150 heures
- Nordazépam (NORDAZ) : 30 à 150 heures
- Clorazépate dipotassique (TRANXENE) : 30 à 50 heures

©https://www.vidal.fr/actualites/18738/le_risque_de_demence_associe_a_la_prise_de_benzodiazepines_retrouve_uniquement_avec_celles_a_longue_duree_d_action